

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07C 281/18, A61K 31/655, C07D  
209/14

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/45401

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

4. Dezember 1997 (04.12.97)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/02658

(22) Internationales Anmeldedatum:

23. Mai 1997 (23.05.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 21 038.0

24. Mai 1996 (24.05.96)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):  
BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach  
200, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMTMANN, Eberhard  
[DE/DE]; Mozartstrasse 29, D-69121 Heidelberg (DE).  
FRANK, Norbert [DE/DE]; Gutleuthofweg 14, D-69118  
Heidelberg (DE). SAUER, Gerhard [DE/DE]; Mühlweg  
12/4, D-69118 Heidelberg (DE). SCHILLING, Gerhard  
[DE/DE]; Domhofgasse 1, D-68526 Ladenburg (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE,  
HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU,  
SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT,  
BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

Veröffentlicht

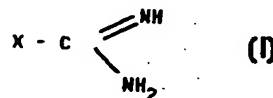
Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen  
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen  
eintreffen.

(54) Title: NEW GUANIDINE DERIVATIVES, METHODS OF PREPARING THEM AND THEIR USE AS DRUGS

(54) Bezeichnung: NEUE GUANIDINDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS  
ARZNEIMITTEL

(57) Abstract

The invention concerns new guanidine derivatives of formula  
(I), methods of preparing them and their use in drugs containing  
such compounds.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Guanidinderivate,  
Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimit-  
tel, die diese Verbindungen enthalten; die Guanidinderivate der vorliegenden Erfindung entsprechen dabei der allgemeinen Formel (I).

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

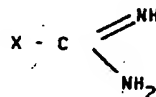
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Neue Guanidinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

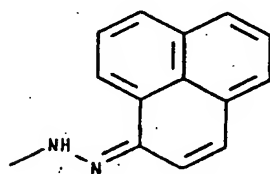
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Guanidinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Sphingomyelinase-Hemmstoffe und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

Die Guanidinderivate der vorliegenden Erfindung entsprechen der allgemeinen Formel I:



worin

X R<sub>1</sub>, -NHR<sub>1</sub>, -NH-NH-CHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NH-N=CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,



R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, einen geraden oder verzweigten C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>-Cycloalkylrest, einen Adamantyl-, Norbornyl-, Tricyclodecyl-, Benzylrest, Furyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Chinolyl-, Anthracenyl-, Phenanthryl-, Perinaphthyl-, oder Chinuclidinyl-Rest bedeuten können, wobei der obengenannte gerade oder verzweigte C<sub>3</sub> - C<sub>20</sub>-Alkylrest durch eine Hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Aminogruppe und der obengenannte C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>-Cycloalkylrest durch eine Hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, ein Halogenatom oder eine Aminogruppe substituiert sein können, und wobei im Falle X die Bedeutung von -NH-N=CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> hat, nur einer der Substituenten R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoff

bedeuten kann -

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Isomeren oder Racemate, tautomere bzw. geometrische Isomere - wie z.B. cis/trans-Isomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionsalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I

worin

X - NH-NH-CH<sub>2</sub>R<sub>1</sub> und -NH-N=CHR<sub>1</sub>

R<sub>1</sub> C<sub>8</sub> - C<sub>20</sub>-Alkyl - verzweigt oder unverzweigt -

bedeutet.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

X - NH-NH-CH<sub>2</sub>R<sub>1</sub> und -NH-N=CHR<sub>1</sub>,  
und

R<sub>1</sub> einen unverzweigten Decylrest bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakodynamische und biochemische Eigenschaften und können deshalb in der Forschung und in der Human- und Tiermedizin vorteilhaft angewandt werden.

Überraschenderweise wurde nämlich gefunden, daß die erfindungsgemäßen Aminoguanidine und Amidine vorteilhafte Sphingomyelinase-hemmende, antimikrobielle, antivirale, antiinflammatorische (z.B. Anti-Schock-) und das Zellwachstum beeinflussende Wirkungen aufweisen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt durch Umsetzung eines Aldehyds oder Ketons der Formel R<sub>1</sub>CHO oder R<sub>1</sub>COR<sub>2</sub> mit Aminoguanidin. Die Umsetzung wird üblicherweise in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt, beispielsweise einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Dichlormethan oder Chloroform, oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol oder Toluol. Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise so durchgeführt, daß das gebildete Wasser aus dem

Gleichgewicht entfernt wird, beispielsweise mit Hilfe eines Wasserabscheiders. Die Umsetzung kann in einem breiten Temperaturbereich durchgeführt werden, im allgemeinen arbeitet man jedoch bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei einer Temperatur im Bereich von etwa 60°C bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches. Daneben können die erfindungsgemäßen Verbindungen nach an sich aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Ausgangsverbindungen sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten eine der oben genannten Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem üblichen festen oder flüssigen Arzneimittelträger. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit bekannten Wirkstoffen kombiniert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch antiinflammatorische (z.B. Anti-Schock-), antimikrobielle, antitumorale und insbesondere antivirale Wirkungen aus. Das antivirale Wirkungsspektrum umfaßt z.B. Herpes-, Vesikular Stomatitis-, HIV- und Papillomaviren. Außerdem wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen das Wachstum von Tumorzellen beeinflussen. Es können Karzinome, z.B. Dickdarmkarzinom, Sarkome oder Leukämien behandelt werden.

Generell kann festgestellt werden, daß diese erfindungsgemäßen Substanzen eine NF-kappaB-abhängige Immunsuppression bewirken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind demgemäß zur Behandlung folgender Erkrankungen einsetzbar:

**A. Systemische Entzündungsreaktionen**

**Sepsis-verursachende Erkrankungen**

grampositive Sepsis

gramnegative Sepsis

Pilzsepsis

Agranulozytose (neutropenic fever)

Harnwegsinfektionen (Urosepsis)

Allgemeininfectionen mit Meningokokken (meningococcemia)

Traumen/Blutungen

Verbrennungen

Schädigungen hervorgerufen durch ionisierende Strahlung

Akute Pancreatitis

Schocklunge, (Adult respiratory distress syndrome, ARDS)

**B. Reperfusionssyndrome**

Post pump syndrome

Ischämie-induzierte Reperfusionsschäden

**C. Kardiovaskuläre Erkrankungen:**

Cardiac stun syndrome

Myokardialer Infarkt

Congestive heart failure

Arteriosklerose

**D. Infektionskrankheiten:**

Papilloma Virus Infektionen

Herpes Virus Infektionen

HIV Infektion/HIV Neuropathologie

Meningitis

Hepatitis

Septische Arthritis

Peritonitis

Lungenentzündung

Bronchitis

Epiglottitis

E. coli 0157:H7 Infektion

Hemolytic uremic syndrome/thrombolytic thrombocytopenic purpura

Malaria

Hemorrhagisches Dengue Fieber

Leishmaniasis

Lepra

Toxischer Schock

Streptococcal Myositis

Gasbrand

Mycobacterium Tuberculose Infektionen

Mycobacterium avium intracelluläre Infektionen

- Pneumocystosis
- Pelvic inflammatory disease
- Orchitis/Epididymitis
- Legionellosis
- Lyme Krankheit
- Influenza A Virus Infektion
- Erkrankungen hervorgerufen durch Epstein-Barr Virus
- Viral-associated hemaphagocytic syndrome
- Virale Enzephalitis/aseptische Meningitis

E. Gynäkologische Anwendungen

- Frühgeburt
- Fehlgeburt
- Infertilität

F. Entzündliche Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen:

- Rheumatoide Arthritis / Seronegative Arthropathie
- Emphysebronchitis, (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)
- Osteoarthritis
- Entzündliche Darmerkrankungen
- Morbus Crohn
- Systemischer Lupus Erythematosus
- Iridocyclitis / Uveitis / optic neuritis
- Idiopathische pulmonare Fibrosis
- Systemische Vasculitis/Wegner's Granulomatose
- Sarcoidosis
- Orchitis/vasectomy reversal procedures

H. Allergische / atopische Erkrankungen:

- Asthma
- Allergische Rhinitis
- Ekzem Erkrankungen
- Allergische Kontaktdermatitis
- Allergische Konjunktivitis
- Hypersensitive pneumonitis

**I. Maligne Erkrankungen:**

Tumorthherapie in Kombination mit Chemotherapie, Radiotherapie und Zytokinbehandlung, wie z.B.: TNF- $\alpha$  Behandlung von Sarkomen, Karzinomen und Leukämien

ALL

AML

CML

CLL

Mamakarzinome

kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Plattenepithelkarzinom

Morbus Hodgkins, non-Hodgkin's Lymphom

Multiples Melanom

Kaposi Sarkom

Colorectal Karzinom

Nasopharyngeal Karzinom

Maligne Histiocytosis

Paraneoplastische syndrome/Hypercalcaemie malignen Charakters

**J. Transplantations-Komplikationen**

Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen

Graft-versus-host Reaktionen

**K. Kachexie****L. Angeborene Erkrankungen:**

Cystische Fibrose

Familial hematophagocytic lymphohistiocytosis

Sichelzellen Anämie

**M. Hauterkrankungen:**

Psoriasis

Alopecea

**N. Nervenerkrankungen/chronische und akute Neurodegenerationen**

Multiple Sklerose

Morbus Alzheimer



Morbus Parkinson  
Down's Syndrom  
Schlaganfall  
Schädel-Hirn-Trauma  
Migräne

O. Erkrankungen der Niere:

Nephrotisches Syndrom  
Haemodialyse  
Urämie

P. Verschiedenste Intoxikationen:

OKT3-Therapie  
Anti-CD3-Therapie  
Cytokin-Therapie  
Chemotherapie  
Bestrahlungstherapie  
Chronische Salicylat-Intoxikation

Q. Metabolische/idiopathische Erkrankungen:

Morbus Wilson  
Hemachromatose  
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel  
Diabetes  
Hashimoto's Thyroiditis  
Osteoporose  
Hypothalamic-pituitary-adrenal axis evaluation  
Primary biliary cirrhosis

Durch in vitro Untersuchungen in Plaque-Reduktionstests unter Verwendung verschiedener Viren wurde eine Wachstumshemmung bei Substanzkonzentrationen von 0,1 bis 1000  $\mu\text{g/ml}$  festgestellt. Die Toxizität der erfindungsgemäßen Substanzen ist verhältnismäßig gering. Sie können vor allem als wirksame Prophylaktika oder Therapeutika gegen Grippe, Aids oder Herpes-Erkrankungen der Haut und Schleimhäute verwendet werden. Die Tagesdosis für Erwachsene während der Zeit der Erkrankung liegt in der Größenordnung von etwa 5 bis 1000 mg Wirkstoff täglich.

ERSATZBLATT (REGEL 26)

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann parenteral, subkutan, intravenös, intramuskulär und intraperitoneal erfolgen. In diesem Fall stellt die Trägersubstanz eine sterile Flüssigkeit dar, wie Wasser oder Öl, wobei pflanzliche, tierische oder synthetische Öle eingesetzt werden. Als Injektionslösungen dienen gewöhnlich Glukoselösungen. Die flüssigen Träger der injizierbaren Lösungen enthalten im allgemeinen 0,5 bis 26 Gew.-% Wirksubstanz. Mit gleichem Erfolg können die erfindungsgemäßen Verbindungen oral verabreicht werden. Ebenso eignen sich die Verbindungen für die Behandlung von Pneumonien in Form von Dampf oder Spray im Mund- und Nasenraum. Für die orale Verabreichung kommen in erster Linie Zusammensetzungen in Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern, Lösungen, Suspensionen oder Elixieren in Betracht. Die Menge des aktiven Bestandteils beträgt in diesen Verabreichungen wenigstens 1 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung. Topisch können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe ebenfalls appliziert werden, z.B. in Salben, Cremes, Emulsionen oder Lotionen.

Die nachstehenden Beispiele zeigen einige Möglichkeiten für die Formulierung der Darreichungsformen auf:

### Formulierungsbeispiele

#### 1. Tabletten

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	20 Gew.-Teile
Stearinsäure	6 Gew.-Teile
Traubenzucker	474 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten von 500 mg Gewicht verarbeitet. Gewünschtenfalls kann der Wirkstoffgehalt erhöht oder vermindert und die Traubenzuckermenge entsprechend vermindert oder erhöht werden.

## 2. Suppositorien

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	100 Gew.-Teile
-------------------------------	----------------

Laktose, gepulvert	45 Gew.-Teile
--------------------	---------------

Kakao-Butter	1555 Gew.-Teile
--------------	-----------------

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht verarbeitet.

## 3. Inhalationspulver

Mikronisiertes Wirkstoffpulver (Verbindung der Formel I; Teilchengröße ca. 0,5 bis 7  $\mu\text{m}$ ) werden in einer Menge von 5 mg gegebenenfalls unter Zusatz mikronisierter Lactose in Hartgelatinekapiteln abgefüllt. Das Pulver wird aus üblichen Inhalationsgeräten, z.B. gemäß DE-A 33 45 722, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird, inhaliert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ausgehend von aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen u.a. nach den in den folgenden Beispielen beschriebenen Verfahren herstellbar. Verschiedenartige, andere Ausgestaltungen der Erfindung sowie der Verfahren werden für den Fachmann aus der vorliegenden Beschreibung ersichtlich. Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß diese Beispiele und die diesen zugeordnete Beschreibung lediglich zum Zweck der Erläuterung vorgesehen und nicht als Einschränkung der Erfindung anzusehen sind. Ergänzend wird auf die Deutsche Patentanmeldung P 196 21 038.0 verwiesen auf die hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird.

### Beispiel 1

#### Herstellung von 1-(Undecylidenamino)guanidin [C11AG]

1 mol (170.3 g) Undecanal, 1,1 mol (150 g) Aminoguanidinhydrogencarbonat und 1 g p-Toluolsulfonsäure werden mit 500 ml Toluol versetzt und unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Sobald 2 mol Wasser am Wasserabscheider abgeschieden sind, läßt man abkühlen, engt am Rotationsverdampfer ein und nimmt das dunkelrote Öl in 250 ml Petroläther 40/60° auf. Der dabei entstehende Niederschlag wird abgesaugt und nochmals mit Petroläther gewaschen. Zum Umkristallisieren wird der Niederschlag in Essigsäureethylester gelöst und in der Siedehitze mit Petroläther (Siedebereich 40 bis 60°C) bis zur beginnenden Trübung versetzt. Man erhält feine Kristalle vom Schmp. 101°C. Die Struktur und Reinheit der Verbindung wurde mit analytischen und spektroskopischen Daten gesichert.

Die übrigen, im Beispiel 3 genannten Verbindungen werden analog hergestellt.

### Beispiel 2

#### Herstellung von 1-(Undecylamino)guanidin [H<sub>2</sub>C11AG]

1,2 g 1-(Undecylidenamino)guanidin werden in einen Autoklaven gegeben und über einen Zeitraum von 12 h in Gegenwart von 0,1 g Palladium auf Aktivkohle (10 %) als Hydrierungskatalysator in 20 ml 100 prozentiger Essigsäure unter einem Wasserstoffdruck von 60 bar bei Zimmertemperatur hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert und die farblose Lösung i.V. zur Trockne eingeeengt.

Auf diesem Wege wird die Titelverbindung nach dem Umkristallisieren aus Essigester in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzbereich von 70 - 72°C in quantitativer Ausbeute isoliert.

### Beispiel 3

Die virostatistischen Eigenschaften wurden durch in vitro Untersuchungen bestimmt. Folgende Virusstämme wurden eingesetzt:

Herpes Virus  
 Vesikular Stomatitis Virus  
 BVI 1

Zellkulturen (Affennierenzellen oder menschliche Fibroblasten werden mit Herpes infiziert und eine Reihe von Kulturen mit Medium versetzt, das verschiedene Konzentrationen der zu testenden Substanz enthält. Nach 24 Stunden wird die Konzentration der Virusnachkommenschaft im Zellkulturüberstand durch Plaqueassays bestimmt. Aus Dosis-Wirkungskurven wird die Konzentration der Substanz bestimmt, bei der die Virusvermehrung um 50 % gehemmt ist IC<sub>50</sub>). Die erhaltenen Ergebnisse einiger Beispielsubstanzen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Substanz	IC <sub>50</sub> µM
1-(Octyliden-amino)guanidin	49,7
1-(Nonyliden-amino)guanidin	29,0
1-(Decyliden-amino)guanidin	28,9
1-Undecyliden-amino)guanidin	6,8
1-(Dodecylidenamino)guanidin	3,2
1-(Anthracen-9-ylmethylen-amino)guanidin	1,5
1-(Indol-3-ylmethylen-amino)guanidin	19,8
1-(Phenalen-1-yliden-amino)guanidin	45,4

#### Beispiel 4

Der Schutz von Endotoxinschock durch C11AG wird durch Fig. 1 belegt:

Mäuse (Stamm NMRI/Nu, 8 Wochen alt, weiblich) erhielten je 0,2 mg Endotoxin aus E. coli (SIGMA, München) intraperitoneal verabreicht. Die 10 Kontrolltiere, die 0,2 ml 5 % Glukose subkutan verabreicht bekommen hatten, starben innerhalb von 24 Stunden. Neun Tieren wurde 30 Min vor der Endotoxinbehandlung 50 mg/kg C11AG subkutan injiziert. Von dieser Gruppe starben nur 2 Tiere.

Beispiel 5**Hemmung der Collagen induzierten Arthritis in der Maus**

Eine Autoimmunreaktion gegen Knorpelgewebe wurde durch Injektion von Collagen in DBA/I Mäuse erzeugt, wie beschrieben (Holmdahl, R. et al, Immunology, 65, 305 - 310, 1988) Je 10 Tiere dienten als Kontrolle, oder erhielten 50 mg/kg oder 100 mg/kg C11AG pro Tag oral. Die Verabreichung erfolgte über das Futter (Altromin, Pulverfutter), die Dosis wurde aus der täglichen Futteraufnahme berechnet. Die Symptome wurde für jede einzelne Pfote von 0,5 - 3 wie beschrieben [R. Holmdahl, et al., Immunology, 65, 305 - 310, (1988)] täglich bewertet. Die Summe der Symptome aller Tiere pro Gruppe - am Tag 7 nach der Booster-Injektion - wird durch die folgende Tabelle wiedergegeben:

Behandlung	Summe der Symptome
Kontrolle	0
Collagen	35
Collagen/50 mg/kg C11AG	4,5
Collagen/100mg/kg C11AG	1

20 Tage nach der Boosterinjektion wurden die Tiere getötet und die Gelenke histopathologisch befundet. Dabei ergibt sich folgendes Bild:

Bei allen unbehandelten Tieren wurden inflammatorische Prozesse festgestellt, bei den mit 50 und 100 mg/kg C11AG behandelten Tieren und Kontrollen waren solche nicht feststellbar.

Die Ergebnisse, die sieben Tage nach der "Booster-Injektion" erhalten wurden, sind in Fig. 2 graphisch dargestellt.

Beispiel 6

## Hemmung neutraler SMase

Verbindung	neutrale SMase IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
Octyliden-Aminoguanidin	63
Decyliden-Aminoguanidin	44
Undecyliden-Aminoguanidin	8,2
Dodecyliden-Aminoguanidin	5,8
Anthracen-9-ylmethylen-Aminoguanidin	1,9
Indol-3-ylmethylen-Aminoguanidin	5
Phenalen-1-yliden-Aminoguanidin	54

<sup>14</sup>C Sphingomyelin (10  $\mu$ g/ml) wurde mit neutraler SMase (Membranfraktion aus Mäusehirn, 10  $\mu$ g Protein/Ansatz, isoliert [nach S.Gatt, Biochem. Biophys. Res. Commun. 68, 235-241 (1976)] in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen der Testsubstanzen (für 2h bei 37°C 20 mM Tris, 1mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,5) inkubiert. Anschließend wurden die Proben mit dem 5-fachen Volumen Chloroform/Methanol (1:1) extrahiert und der Gehalt an radioaktivem Phosphorylcholin in der wäßrigen Phase bestimmt. Aus Dosis-Wirkungskurven wurde die IC<sub>50</sub> entnommen.

Beispiel 7

## Hemmung der NO-Synthaseinduktion durch C11AG in Makrophagen

RAW Zellen (Mausmakrophagenlinie, Herkunft: American Type Culture Collection) wurden mit 10 ng/ml Endotoxin aus E coli (LPS) behandelt in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen von C11AG. Nach 16 h wurde der Nitritgehalt im Kulturmedium nach beschriebener Methode [K. Tschaikowsky, M. Meisner, F. Schonhuber und E. Rugheimer, Br. J. Pharmacol. 113 (3): 664-8 (1994)] gemessen.

Meßwerte:

C11AG Konzentration [ $\mu\text{g/ml}$ ]	OD 540 nm
0	0,122
0,5	0,091
1	0,075
2	0,054
3	0,05
4	0,038

Die Hemmung der NO-Synthaseinduktion ist in Fig. 3 graphisch dargestellt; dort ist die NO<sub>2</sub>-Konzentration [OD gemessen bei 540 nm] gegen die C11AG-Konzentration [ $\mu\text{g/ml}$ ] für 10 ng/ml LPS aufgetragen.

#### Beispiel 8

##### C11AG-IC<sub>50</sub> Bestimmung saure und neutrale SMase

<sup>14</sup>C Sphingomyelin ((10  $\mu\text{g/ml}$ ) wurde mit neutraler SMase (Membranfraktion aus Mäusehirn, 10  $\mu\text{g}$  Protein/Ansatz; isoliert nach Gatt, S. Biochem. Biophys. Res. Commun. 68, 235-241, 1976) oder mit saurer SMase (Mikrosomenfraktion aus Makrophagen 5  $\mu\text{g}$  Protein/Ansatz isoliert nach Gatt, S. Biochem. Biophys. Res. Commun. 68, 235-241, 1976) in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen der Testsubstanzen für 2h bei 37°C in 20mM Tris, 1mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,5 (neutrale SMase) oder in 50 mM Natriumacetat, 1mM MgCl<sub>2</sub>, pH 5,6 (saure SMase) inkubiert. Anschließend wurden die Proben mit dem 5-fachen Volumen Chloroform/Methanol (1:1) extrahiert und der Gehalt an radioaktivem Phosphorylcholin in der wäßrigen Phase bestimmt. Die Phosphorylcholinfreisetzung in den unbehandelten Ansätzen entspricht 100 % Enzymaktivität.



Meßwerte:

C11AG Konzentration [ $\mu\text{g/ml}$ ] [%]	nSMase-Aktivität [%]	sSMase-Aktivität
0	100	100
1	61	101
10	18	102
100	0	31

Fig. 4. zeigt in einfach-logarithmischer Darstellungsweise die Sphingomyelinase Inhibierung für neutrale und saure Sphingomyelinase [in %] in Abhängigkeit von der C11AG-Konzentration [ $\mu\text{g/ml}$ ].

#### Beispiel 9

##### Hemmung des Wachstums von Papillomen

*Mastomys natalensis* mit von einem Papillomavirus ausgelösten Papillomen [siehe E. Amtmann und K. Wayss: The *Mastomys natalensis* Papillomavirus, in: P. Salzman und P. Howley (Eds.): The Papovaviridae, Vol. 2. Plenum Publishing Corporation, (1987)] erhielten Futter, das verschiedene Mengen an C11AG enthielt. Der Futterverbrauch wurde gemessen und daraus die tägliche, orale C11AG-Dosis errechnet. Die Größe der Papillome wurde mittels Schublehre in zwei Dimensionen gemessen und das relative Wachstum errechnet. Pro Dosis wurden 10 Tiere behandelt.

In Fig. 5 ist die mittlere Tumorgroße in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer für verschiedene Dosierungen an C11AG graphisch dargestellt. Dabei gibt Kurve A das Tumorstadium der Kontrolltiere wieder. Kurve B zeigt den Größenverlauf für eine Dosierung von 50mg/kg C11AG und Kurve C zeigt den entsprechenden Verlauf für 100 mg/kg C11AG.

Beispiel 10Hydriertes C11AG-IC<sub>50</sub>: Bestimmung saure und neutrale SMase

<sup>14</sup>C Sphingomyelin (10 µg/ml) wurde mit neutraler SMase (Membranfraktion aus Mäusehirn, 10 µg Protein/Ansatz [isoliert nach Gatt, S. Biochem. Biophys. Res. Commun. 68, 235-241, (1976)] oder mit saurer SMase (Mikrosomenfraktion aus Makrophagen 5 µg Protein/Ansatz, isoliert [nach S. Gatt, Biochem. Biophys. Res. Commun. 68, 235-241, (1976)] in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen der Testsubstanzen für 2h bei 37°C in 20mM Tris, 1mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,5 (neutrale SMase) oder in 50mM Natriumacetat, 1mM MgCl<sub>2</sub>, pH 5,6 (saure SMase) inkubiert. Anschließend wurden die Proben mit dem 5-fachen Volumen Chloroform/Methanol (1:1) extrahiert und der Gehalt an radioaktivem Phosphorylcholin in der wäßrigen Phase bestimmt. Die Phosphorylcholinfreisetzung in den unbehandelten Ansätzen entspricht 100 %.

## Meßwerte:

H <sub>2</sub> C11AG Konzentration [µg/ml]	nSMase-Aktivität [%]	sSMase-Aktivität [%]
0	100	100
1	73	100
10	22	97
100	2	32

Fig. 6 zeigt in einfach-logarithmischer Darstellungsweise die Sphingomyelinase Inhibierung für neutrale - Kurve A - und saure Sphingomyelinase [in %] - Kurve B - in Abhängigkeit von der H<sub>2</sub>C11AG-Konzentration [µg/ml].

Beispiel 11Prävention von letalem Endotoxinschock in der Maus durch H<sub>2</sub>C11AG

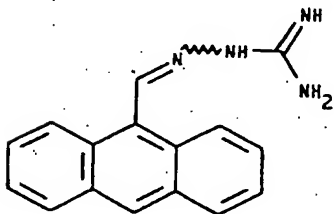
Je 10 Mäuse des Stammes Balb C (ca. 8 Wochen alten) erhielten 0,7 mg Endotoxin aus E coli (in 0,2 ml isotonischer Kochsalzlösung) i.p. gespritzt. 10 Tiere bekamen 2h vor der LPS-Behandlung 100 mg/kg Körpergewicht H<sub>2</sub>C11AG (in Aqua bidest gelöst) mittels Schlundsonde verabreicht. Die Kontrolltiere erhielten Wasser. Die überlebenden Tiere wurden 12 Tage beobachtet.

Ergebnis: Kontrolle 2 Überlebende (20 %), 100 mg/kg H<sub>2</sub>C11AG (hydriertes C11AG) 9 Überlebende (90 %).

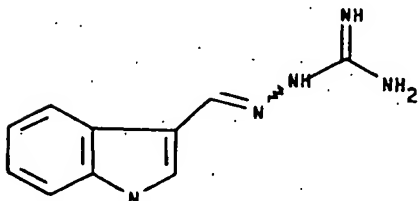
Fig. 7 zeigt die Überlebensrate von unbehandelten Versuchstieren (A) im Vergleich zu denjenigen, die - wie oben beschrieben - mit einer Dosis von 100 mg H<sub>2</sub>C11AG behandelt wurden.

Um die in der Anmeldung verwendete Nomenklatur zu erläutern, werden die Strukturen einiger genannter Verbindungen angegeben:

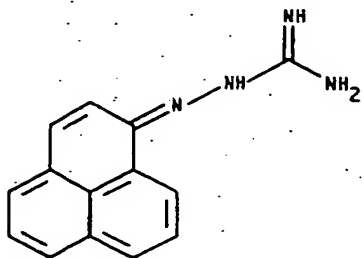
## 1-(Anthracen-9-ylmethyl-aminoguanidin



## 1-(Indol-3-ylmethyl-aminoguanidin

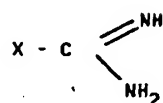


## 1-(Phenalen-1-yliden-amino)guanidin



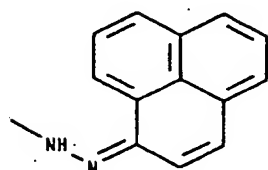
Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I:



(I)

worin

X R<sub>1</sub>, -NHR<sub>1</sub>, -NH-NH-CHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NH-N=CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, einen geraden oder verzweigten C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>-Cycloalkylrest, einen Adamantyl-, Norbornyl-, Tricyclodecyl-, Benzylrest, Furyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Chinolyl-, Anthracenyl-, Phenanthryl-, Perinaphthyl-, oder Chinuclidinyl-Rest bedeuten können, wobei der obengenannte gerade oder verzweigte C<sub>3</sub> - C<sub>20</sub>-Alkylrest durch eine Hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Aminogruppe und der obengenannte C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>-Cycloalkylrest durch eine Hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, ein Halogenatom oder eine Aminogruppe substituiert sein können, und wobei im Falle X die Bedeutung von -NH-N=CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> hat, nur einer der Substituenten R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoff bedeuten kann -

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Isomeren oder Racemate, Tautomere bzw. geometrische Isomere - wie z.B. cis/trans-Isomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionsalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

X -NH-NH-CH<sub>2</sub>R<sub>1</sub> und -NH-N=CHR<sub>1</sub>.

R<sub>1</sub> C<sub>8</sub> - C<sub>20</sub>-Alkyl - verzweigt oder unverzweigt -  
bedeutet.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

X -NH-NH-CH<sub>2</sub>R<sub>1</sub> und -NH-N=CHR<sub>1</sub>,  
und

R<sub>1</sub> einen unverzweigten Decylrest

bedeutet.

4. Pharmazeutische Zubereitung gekennzeichnet durch den Gehalt einer Verbindung nach Anspruch 1 sowie deren Säureadditionssalzen mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.
5. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 4, gekennzeichnet durch den Gehalt einer Verbindung nach Anspruch 2 sowie deren Säureadditionssalzen mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.
6. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 4, gekennzeichnet durch den Gehalt einer Verbindung nach Anspruch 3 sowie deren Säureadditionssalzen mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.
7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Hemmung der Sphingomyelinase.

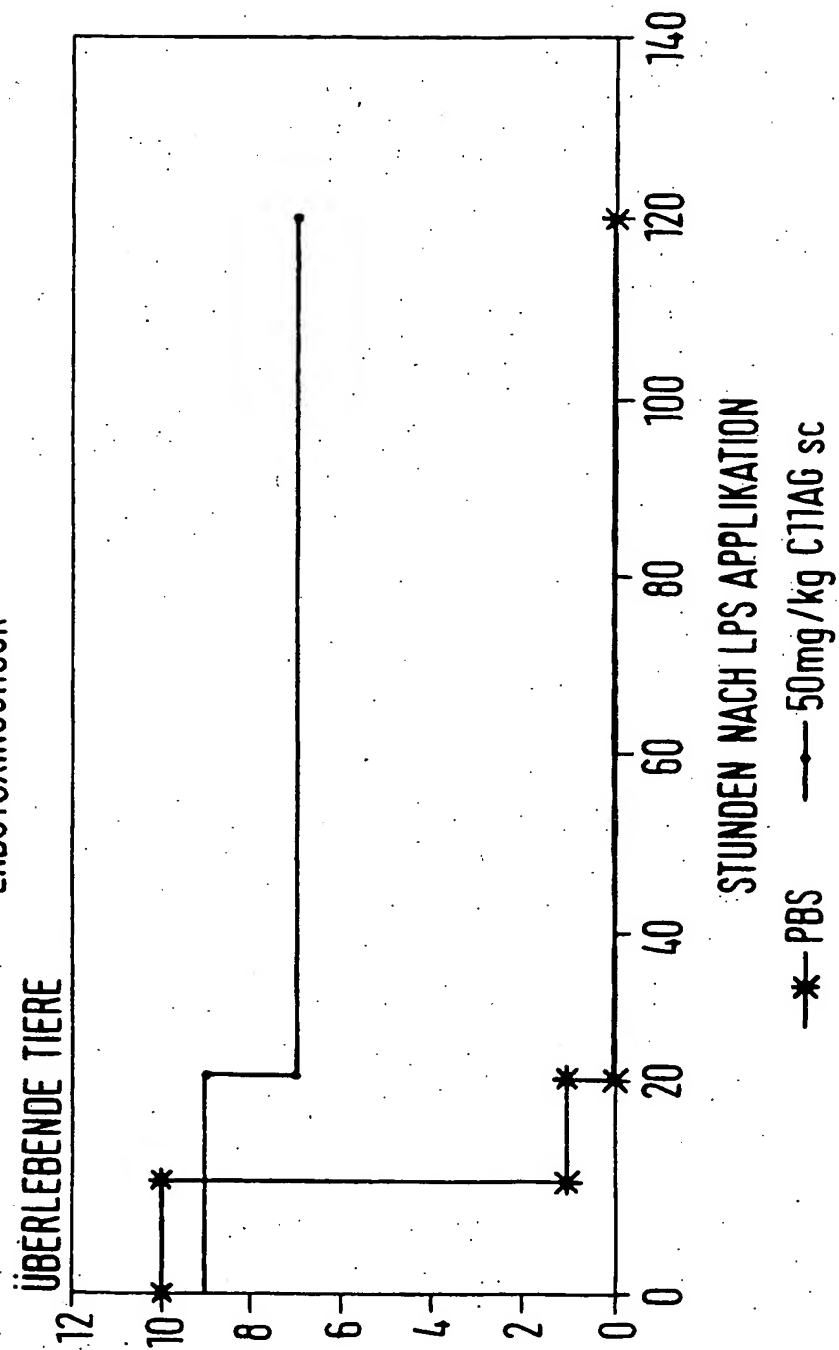
8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Medikamentes zur Hemmung der neutralen Sphingomyelinase.
9. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 7 zur 8 Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen.
10. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 9 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, seronegativen Arthropathie, Emphysebronchitis, (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD), Osteoarthritis, von entzündlichen Darmerkrankungen, Morbus Crohn, systemischen Lupus Erythematosus, Iridocyclitis, Uveitis, optic neuritis, idiopathischen pulmonaren Fibrosis, systemischen Vasculitis / Wegner's Granulomatose, Sarcoidosis und Orchitis / "vasectomy reversal procedures"
11. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 7 zur 8 Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
12. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 11 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des "Cardiac stun syndrome", myokardialen Infarktes, "Congestive heart failure" und der Arteriosklerose.
13. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 7 zur 8 Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Infektionskrankheiten.
14. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 13 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Papilloma Virus Infektionen, Herpes Virus Infektionen, HIV Infektion/HIV Neuropathologie, der Meningitis, Hepatitis, septischen Arthritis, Peritonitis, Lungenentzündung, Bronchitis, Epiglottitis, E. coli 0157:H7 Infektion, "Hemolytic uremic syndrome / thrombolytic thrombocytopenic purpura", Malaria, Hemorrhagischen Dengue Fiebers, Leishmaniasis, Lepra, toxischer Schocks, Streptococcal Myositis, des Gasbrandes, von Mycobacterium Tuberculose Infektionen, Mycobacterium avium intracellulare Infektionen, der Pneumocystosis, "Pelvic inflammatory disease", Orchitis/Epididymitis, Legionellose, Lyme Krankheit,

Influenza A Virus Infektionen, Erkrankungen hervorgerufen durch Epstein-Barr Virus, "Viral-associated hemaphagocytic syndrome", der viralen Enzephalitis/aseptische Meningitis.

15. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 7 zur 8 Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von malignen Erkrankungen und zur Tumorthherapie.
16. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 15 zur Herstellung eines Medikamentes zur Tumorthherapie in Kombination mit Chemotherapie, Radiotherapie und Zytokinbehandlung, wie z.B.: TNF- $\alpha$  Behandlung, zur Behandlung von Sarkomen, Karzinomen, Leukämien.
  - ALL
  - AML
  - CML
  - CLL
  - kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
  - Mamakarzinome
  - Plattenepithelkarzinom
  - Morbus Hodgkins, non-Hodgkin's Lymphom
  - Multiples Melanom
  - Kaposi Sarkom
  - Colorectal Karzinom
  - Nasopharyngeal Karzinom
  - Maligne Histiocytosis
  - Paraneoplastische syndrome/Hypercalcaemie malignen Charakters.
17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Aldehyd oder ein Keton der allgemeinen Formel  $R_1CHO$  bzw  $R_1C(O)R_2$ , worin  $R_1$  und/oder  $R_2$  die in Anspruch 2 genannte Bedeutung haben mit einem Aminoguanidin umsetzt und gegebenenfalls die aus dieser Umsetzung resultierende Iminfunktion mit an sich bekannten Methoden in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators unter erhöhtem Wasserstoffdruck reduziert, das Reaktionsprodukt isoliert und gegebenenfalls mit einer pharmakologisch unbedenkliche Säure das entsprechende Säureadditionssalz bildet.

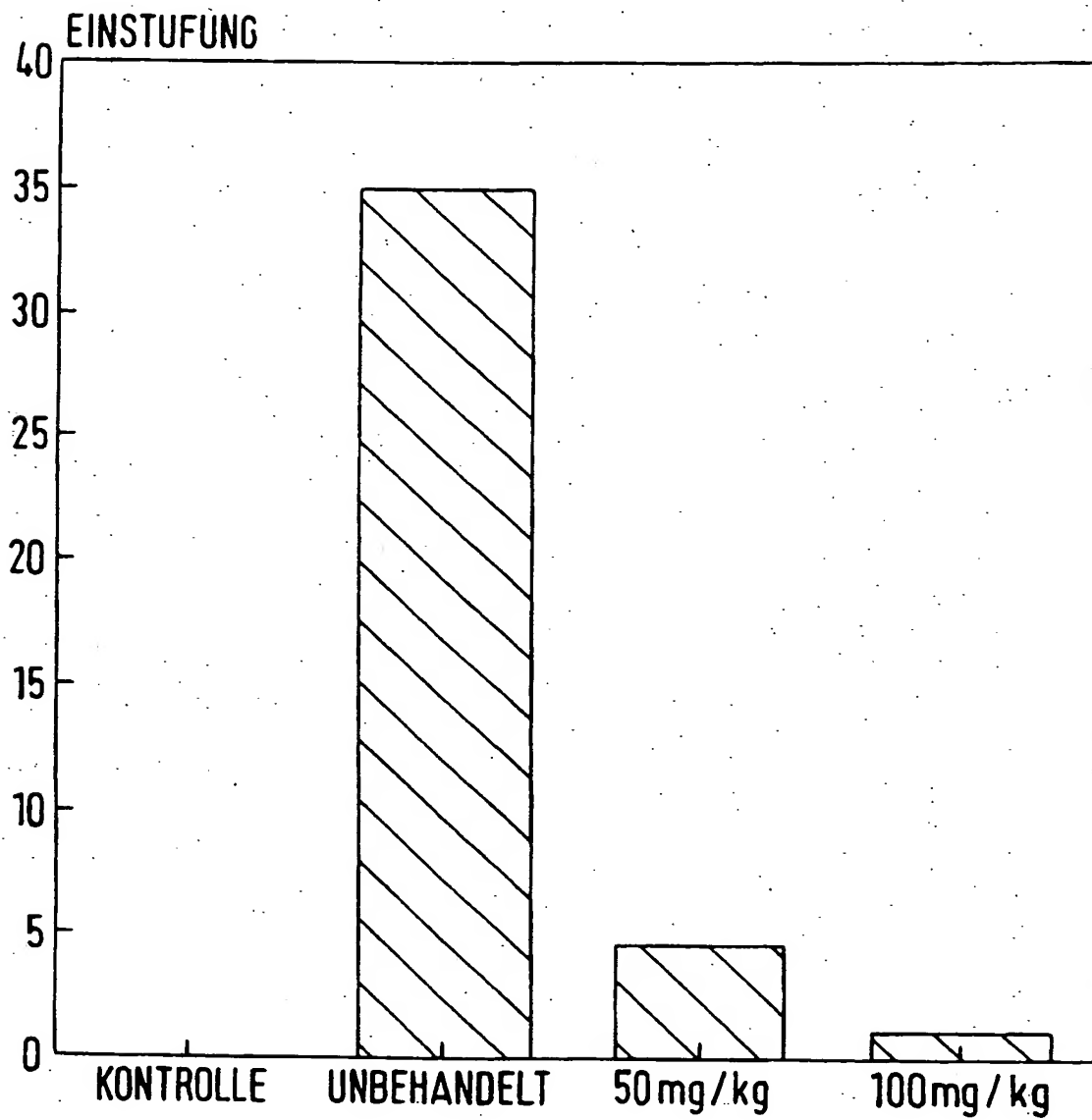


FIG. 1  
ENDOTOXINSCHOCK



2/7

**FIG. 2**  
**KOLLAGEN-ARTHRITIS**  
**7 TAG NACH BOOSTERINJEKTION**

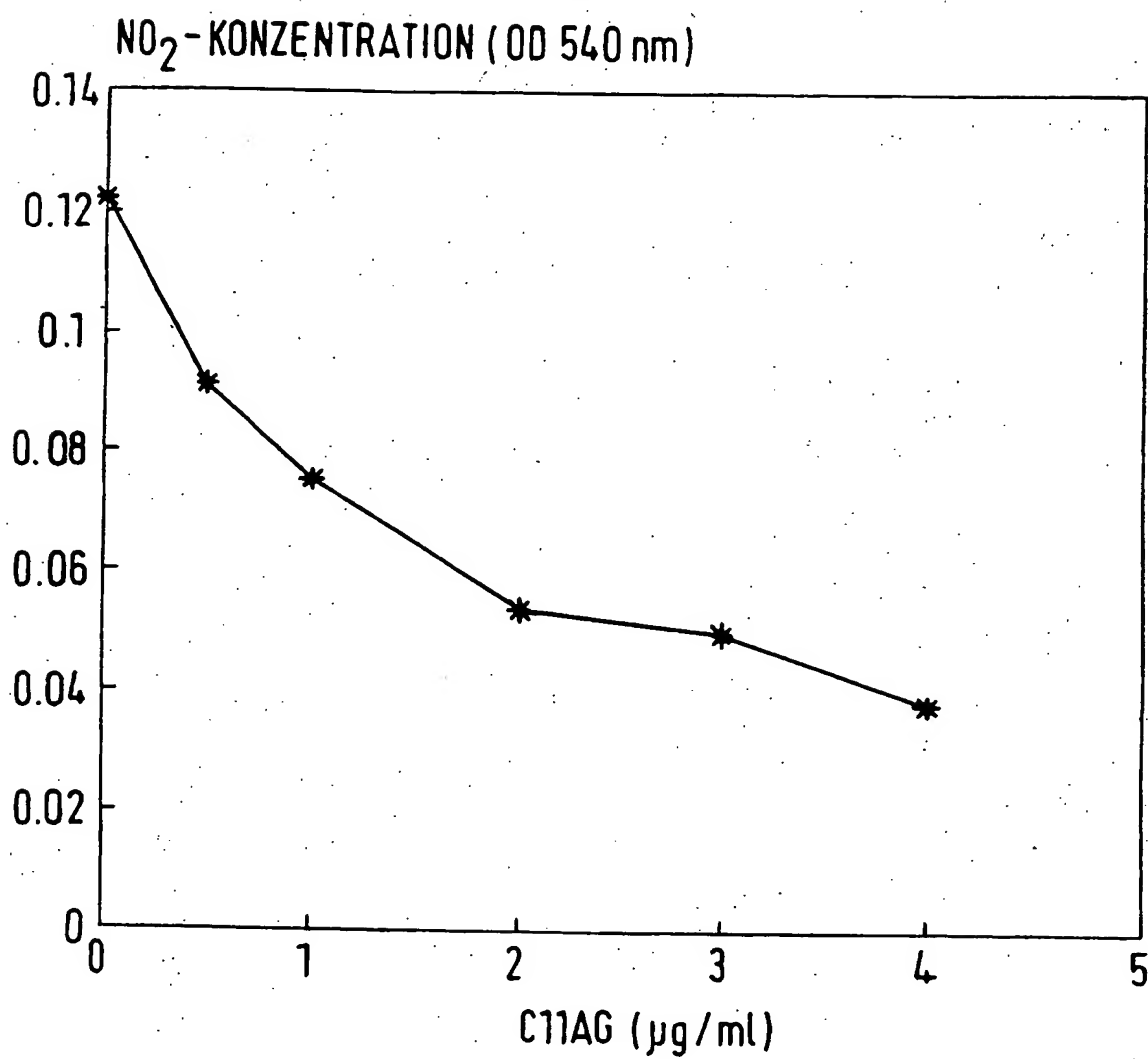


3/7

## FIG. 3

NO-SYNTHESE

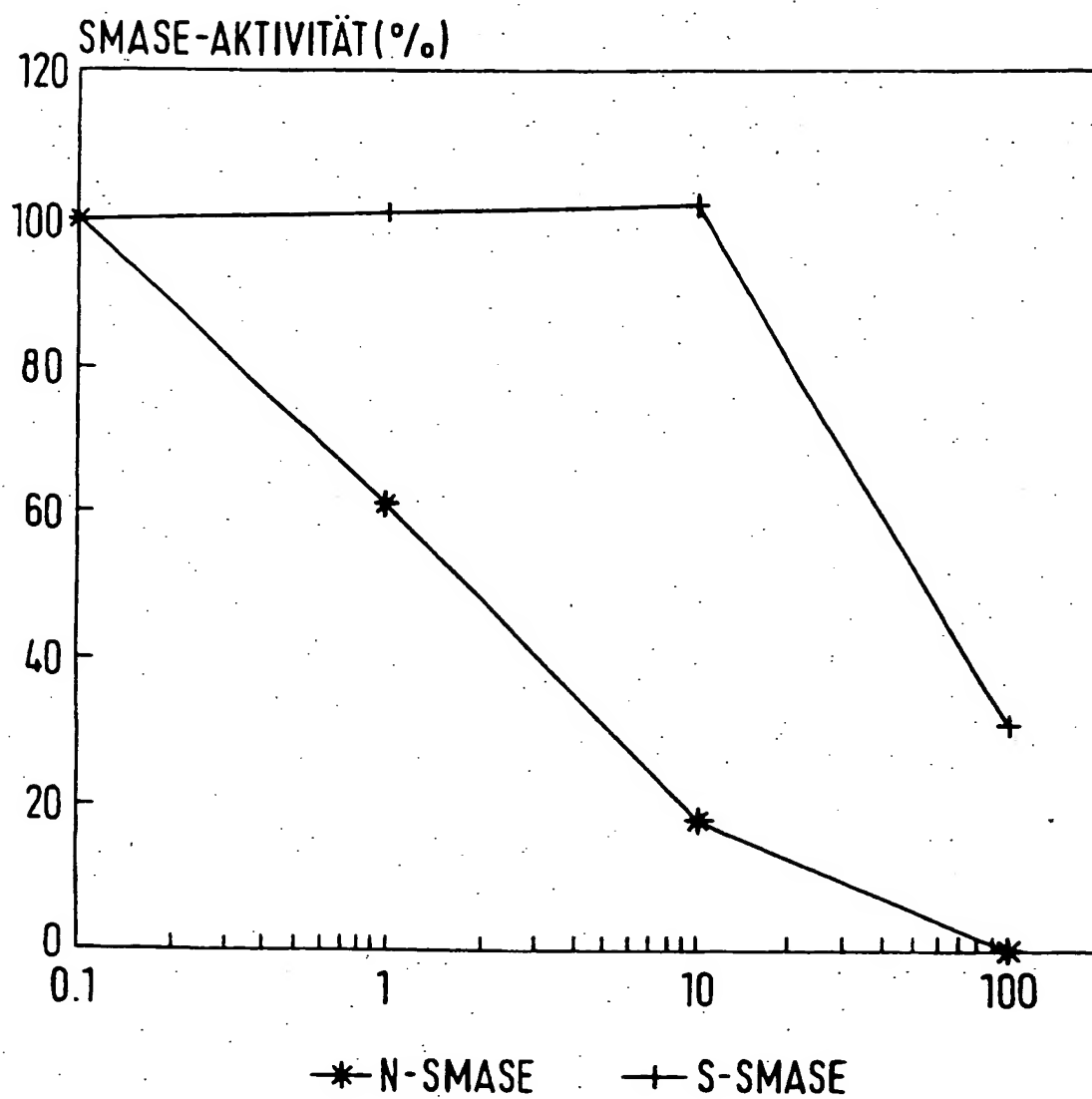
RAW 264



\* 10 ng / ml LPS

4/7

## FIG. 4

SMASE INHIBITION  
C11AG

5/7

## FIG. 5

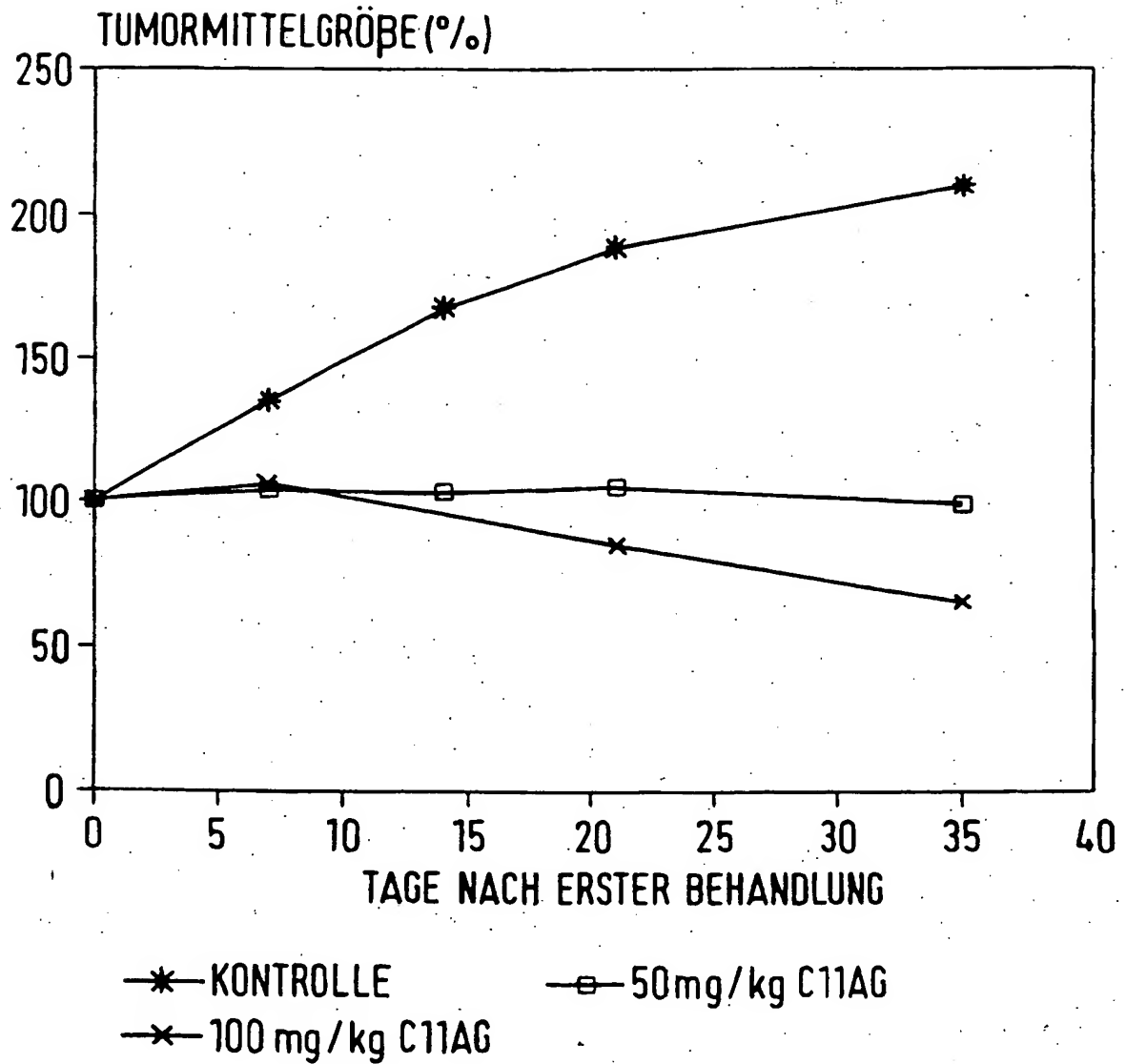
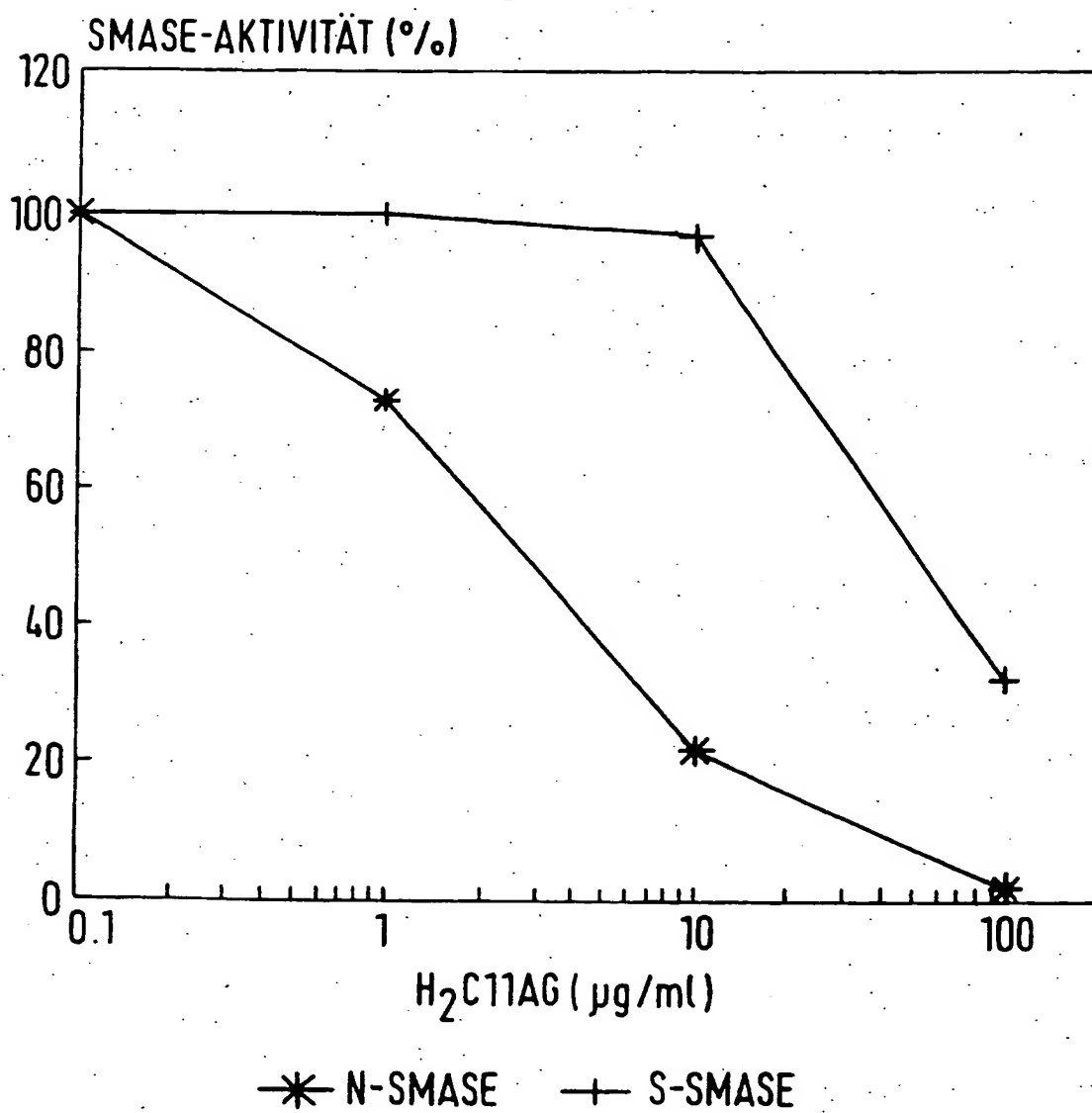
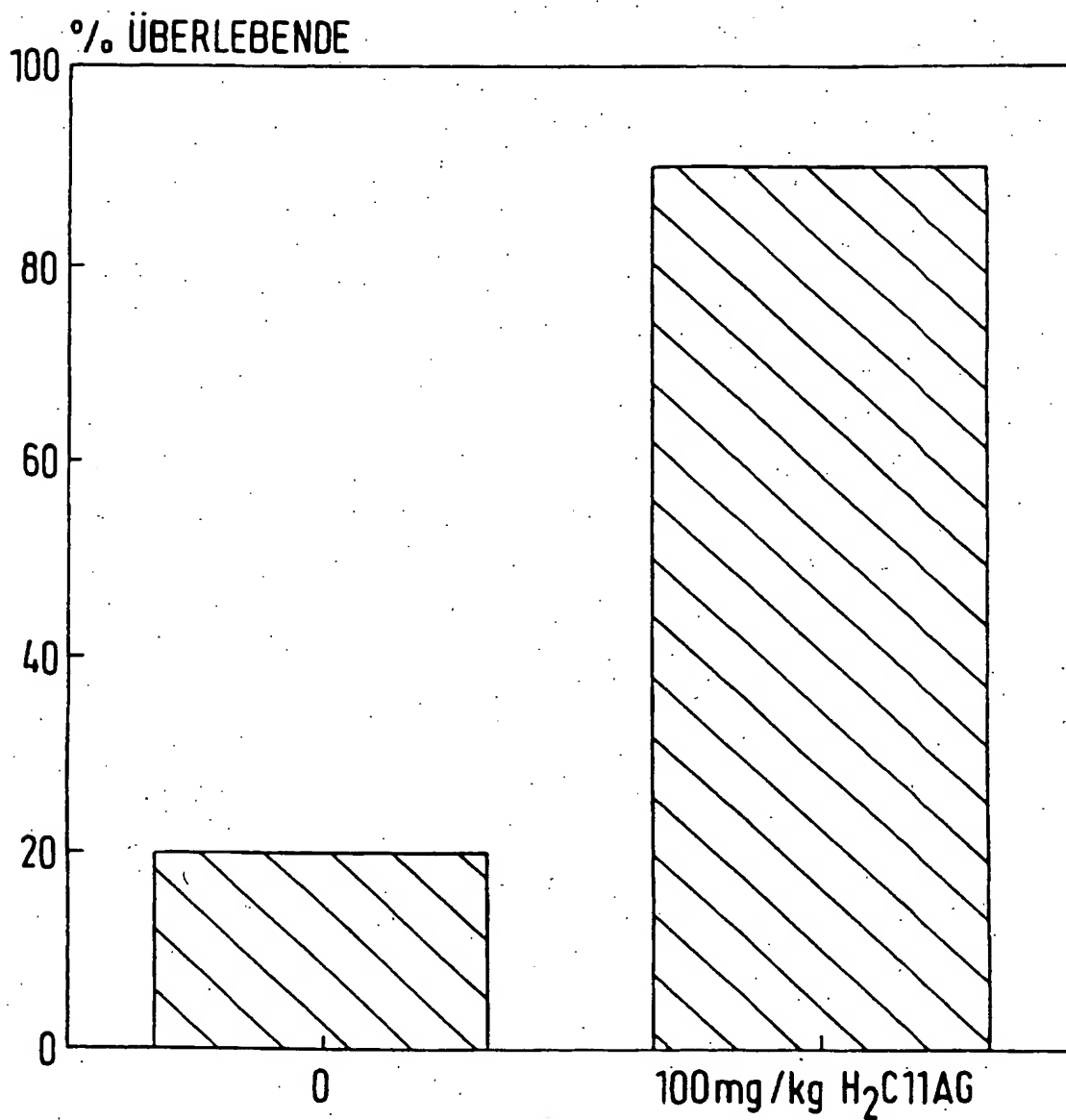
MASTOMYS N. PAPILLOMEN  
ORALBEHANDLUNG

FIG. 6

N-SMASE INHIBITION  
 $H_2C11AG$ 

7/7

FIG. 7  
LPS-INDUZIERTER TOD  
ORALBEHANDLUNG



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No  
PCT/EP 97/02658

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C281/18 A61K31/655 C07D209/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 007, no. 086 (C-161), 9 April 1983 & JP 58 015913 A (MITSUBISHI KASEI KOGYO KK), 29 January 1983, see abstract	1-17
X	GB 932 951 A (MAY & BARKER LTD) 31 July 1963 see the whole document	1-3, 17
X	US 3 914 308 A (MCCOY FREDERIC C ET AL) 21 October 1975 see claims; example 1	1-3
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*S\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 1997

Date of mailing of the international search report

17. 10. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sánchez García, J.M.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No

PCT/EP 97/02658

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JERUSHALMY, Z. ET AL: "Inhibition by guanidino compounds of platelet aggregation induced by adenosine diphosphate" BIOCHEM. PHARMACOL. (1966), 15(11), 1791-803 CODEN: BCPCA6, 1966, XP002042926 see table 2	1-16
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 83, no. 7, 18 August 1975 Columbus, Ohio, US; abstract no. 53185, CARLSSON, FRITZ H. H. ET AL: "Biological activity of some guanylhydrazones and thiosemicarbazones of aliphatic carbonyl compounds" XP002042934 see abstract & CARBOHYDR. RES. (1974), 36(2), 359-68 CODEN: CRBRAT, 1974,	1-16
X	--- K.C. AGRAWAL ET AL : "Potential antitumor agents. II. Effects of modifications in the side chain of 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 12, no. 5, 1969, WASHINGTON US, pages 771-774, XP002042927 see example 6	1-17
X	--- B.S. PITZELE ET AL : "Potential antisecretory antidiarrheals. 1. alpha2-adrenergic aromatic aninoguanidine hydrazones." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 31, 1988, WASHINGTON US, pages 138-144, XP002042928 see table 3	1-16
X	--- MARTIN, ELISABETH ET AL: "Basicity of amidino hydrazone derivatives" PHARMAZIE (1985), 40(5), 356-7 CODEN: PHARAT;ISSN: 0031-7144, 1985, XP002042929 see the whole document --- -/--	1-16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No.

PCT/EP 97/02658

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JIRA, T. ET AL: "HPLC studies on the distribution behavior of guanylic and N-phenylguanylic hydrazone derivatives" PHARMAZIE (1985), 40(1), 34-6 CODEN: PHARAT; ISSN: 0031-7144, 1985, XP002042930 see table 1 ---	1-16
X	PRASAD, RAJ N. ET AL: "Acylation of guanidines and guanylhyazones" CAN. J. CHEM. (1967), 45(19), 2247-52 CODEN: CJCHAG, 1967, XP002042931 see page 2251 ---	1-17
X	W. O. FOYE ET AL: "Synthesis and biological activity of guanylhyazones of 2- and 4-pyridine and 4-quinoline carboxaldehydes." JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 79, no. 6, June 1990, pages 527-530, XP002042932 see the whole document ---	1-17
X	JENEY, ENDRE ET AL: "Molluscacidal activities of organic bases and their salts" ZENTRALBL. BAKTERIOL., PARASITENKD., INFEKTIONSKR. HYG., ABT. 1 ORIG. (1967), 202(4), 539-46 CODEN: ZBPHA6, 1967, XP002042933 see examples 55-57 -----	1-16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/02658

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 932951 A		FR 1247136 A	17-02-61
US 3914308 A	21-10-75	US 3939272 A	17-02-76
		US 3681348 A	01-08-72

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/02658

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 6 C07C281/18 A61K31/655 C07D209/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 007, no. 086 (C-161), 9. April 1983 & JP 58 015913 A (MITSUBISHI KASEI KOGYO KK), 29. Januar 1983, siehe Zusammenfassung	1-17
X	GB 932 951 A (MAY & BARKER LTD) 31. Juli 1963 siehe das ganze Dokument	1-3, 17
X	US 3 914 308 A (MCCOY FREDERIC C ET AL) 21. Oktober 1975 siehe Ansprüche; Beispiel 1	1-3
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung befragt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Oktober 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17. 10. 97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Sánchez García, J.M.

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JERUSHALMY, Z. ET AL: "Inhibition by guanidino compounds of platelet aggregation induced by adenosine diphosphate" BIOCHEM. PHARMACOL. (1966), 15(11), 1791-803 CODEN: BCPCA6, 1966, XP002042926 siehe Tabelle 2 ---	1-16
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 83, no. 7, 18. August 1975 Columbus, Ohio, US; abstract no. 53185, CARLSSON, FRITZ H. H. ET AL: "Biological activity of some guanyldrazones and thiosemicarbazones of aliphatic carbonyl compounds" XP002042934 siehe Zusammenfassung & CARBOHYDR. RES. (1974), 36(2), 359-68 CODEN: CRBRAT, 1974, ---	1-16
X	K.C. AGRAWAL ET AL : "Potential antitumor agents. II. Effects of modifications in the side chain of 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 12, Nr. 5, 1969, WASHINGTON US, Seiten 771-774, XP002042927 siehe Beispiel 6 ---	1-17
X	B.S. PITZELE ET AL : "Potential antisecretory antidiarrheals. 1. alpha2-adrenergic aromatic aninoguanidine hydrazones." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 31, 1988, WASHINGTON US, Seiten 138-144, XP002042928 siehe Tabelle 3 ---	1-16
X	MARTIN, ELISABETH ET AL: "Basicity of amidino hydrazone derivatives" PHARMAZIE (1985), 40(5), 356-7 CODEN: PHARAT; ISSN: 0031-7144, 1985, XP002042929 siehe das ganze Dokument ---	1-16
	---	
	-/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JIRA, T. ET AL: "HPLC studies on the distribution behavior of guanylic and N-phenylguanylic hydrazone derivatives" PHARMAZIE (1985), 40(1), 34-6 CODEN: PHARAT; ISSN: 0031-7144, 1985, XP002042930 siehe Tabelle 1	1-16
X	PRASAD, RAJ. N. ET AL: "Acylation of guanidines and guanylhya zones" CAN. J. CHEM. (1967), 45(19), 2247-52 CODEN: CJCHAG, 1967, XP002042931 siehe Seite 2251	1-17
X	W. O. FOYE ET AL: "Synthesis and biological activity of guanylhya zones of 2- and 4-pyridine and 4-quinoline carboxaldehydes." JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, Bd. 79, Nr. 6, Juni 1990, Seiten 527-530, XP002042932 siehe das ganze Dokument	1-17
X	JENEY, ENDRE ET AL: "Molluscacidal activities of organic bases and their salts" ZENTRALBL. BAKTERIOL., PARASITENKD., INFektionsKR. HYG., ABT. 1 ORIG. (1967), 202(4), 539-46 CODEN: ZBPHA6, 1967, XP002042933 siehe Beispiele 55-57	1-16

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/02658

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 932951 A		FR 1247136 A	17-02-61
US 3914308 A	21-10-75	US 3939272 A	17-02-76
		US 3681348 A	01-08-72

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**